

Séance n°12
Commission des stupéfiants et psychotropes

Compte-rendu de la séance du 15 octobre 2015

Approuvé le 17 décembre 2015

Membres de la Commission présents :

Nicolas AUTHIER
Mireille BECCHIO
Marie BONNET
Luc de HARO
Jean-Michel DELILE
Claude MAGNIN
Michel MALLARET
Joëlle MICALLEF
Laurent MICHEL
Fabrice OLIVET
Ahmed SALMI
Caroline VICTORRI-VIGNEAU

Membres de la Commission absents ou excusés :

Bruno MEGARBANE
Vivien VEYRAT

Secrétariat de la Commission (ANSM-Direction scientifique et de la stratégie européenne-DSSE, pôle affaires scientifiques et coordination des instances (ASCI) :

Emilie NENOFF, coordonnateur Conseils et Commissions
Corinne CHARDAVOINE, gestionnaire
Patricia ESTRELLA, gestionnaire

Intervenants de l'ANSM :

Nathalie RICHARD, directrice adjointe des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants (DP-NEURHO)
Marie-Anne COURNÉ, DP-NEURHO, chef produits stupéfiants et psychotropes (STUP)
Emilie MONZON, DP-NEURHO équipe produits STUP, évaluateur clinique/addictovigilance
Charlotte PION, DP-NEURHO, équipe produits STUP, évaluateur addictovigilance

Autres participants

Amandine ARMENOULT Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants (NEURHO), équipe produits STUP, stagiaire
Clémence DAVROUX, direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants (DP-NEURHO), équipe produits stupéfiants et psychotropes (STUP), stagiaire
Aldine FABREGUETTES, DP-NEURHO, équipe produits STUP, évaluateur contrôle de marché
Martin GARRET, DP-NEURHO, équipe produits STUP, interne
Ségolène GURNOT DP-NEURHO, équipe produits STUP, stagiaire
Françoise MANCEL, Direction de l'Evaluation (EVAL), référent métier ATU
Delphine ROUSSEAU, Direction des affaires juridiques et réglementaires (DAJR), Pôle réglementaire, évaluateur réglementaire
Elena SALAZAR, DP-NEURHO, équipe produits STUP, évaluateur

Marion MADRIAS, société Ubiqus, rédactrice

Lisa BLIN, Films de l'Arche
Audrey MOTTIER, Films de l'Arche

Autres participants invités:

Alexandra BOUCHER, représentante du Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) et d'Addictovigilance de Lyon (en audioconférence), pour le dossier relatif à l'évaluation du potentiel d'abus et de pharmacodépendance des composés NBOMe en vue de leur classement «générique» comme stupéfiants.
Docteur Maryse LAPEYRE-MESTRE, responsable du CEIP de Toulouse (en visioconférence), pour le dossier relatif aux intoxications pédiatriques au cannabis : investigation d'un signal.

Ordre du jour réalisé

Le Président ouvre la séance à 10 heures 05.

Le quorum est atteint avec 11 membres présents puis 12 (Arrivée de Joëlle MICALLEF au cours du point 1)

Emilie NENOFF rappelle avoir adressé aux membres de la Commission un message contenant un lien vers l'appel à candidatures pour le renouvellement de la Commission. Elle précise que cet appel est ouvert jusqu'au 31 octobre 2015. Il s'agit de compléter un formulaire en ligne et de renvoyer les documents habituels (CV, DPI à jour, lettre de motivation et publications le cas échéant). Elle invite les membres de la Commission à faire suivre cet appel à candidatures au sein de leurs réseaux.
Par ailleurs, elle rappelle que la Commission se réunira à nouveau pour cette mandature le 17 décembre et les mandats prendront fin le 7 février. Une première réunion des trois Commissions regroupées se tiendra durant la dernière semaine de février. La nouvelle Commission des stupéfiants et psychotropes se réunira à partir du mois de mars.

Nathalie RICHARD précise que le choix des personnes siégeant dans les Commissions consultatives est effectué de manière collégiale par un jury. La Direction en charge notamment des stupéfiants a été très satisfaite du fonctionnement de cette Commission durant ces trois années.

Emilie NENOFF confirme qu'un jury composé de différentes personnalités internes et externes se réunira fin décembre pour statuer.

Claude MAGNIN avait cru comprendre qu'il n'était pas possible de solliciter plus de deux mandats.

Emilie NENOFF explique que les Commissions avaient été initialement créées pour six ans en février 2012, avec des mandats de trois ans renouvelables une fois. Avec la réforme des Commissions qui leur a été présentée, de nouvelles Commissions sont créées, avec de nouveaux mandats de trois ans renouvelables une fois.

1 Approbation du compte rendu de la séance du 25 juin 2015 (Information)

Michel MALLARET annonce qu'un retard a été pris dans la rédaction de ce compte rendu et qu'il propose aux membres de la Commission de l'adopter par voie électronique.

Emilie NENOFF indique que le règlement intérieur prévoit en effet cette possibilité, sauf opposition de l'un des membres de la Commission.

Les membres de la commission n'émettent aucune opposition à cette procédure.

Emilie NENOFF annonce qu'elle adressera aux membres de la Commission un projet de compte rendu. Ils disposeront d'un certain délai pour lui faire part de leurs demandes de modifications, qui seront communiquées à tous les autres membres (afin de respecter la collégialité des débats) et intégrées au projet final. Cette version finalisée sera alors diffusée et les membres disposeront d'un certain délai pour voter. L'absence de réponse sera considérée comme une abstention.

2 Annonce des conflits d'intérêts (information)

Concernant les membres de la Commission, un conflit de niveau 2 a été retenu pour Fabrice Olivet sur le dossier relatif aux « Modalités de mise à disposition de la naloxone administrée par voie nasale ».
Aucun autre conflit n'a été retenu ni déclaré en séance.
Concernant les experts externes intervenant en audioconférence, visioconférence et en présence, aucune situation de conflit d'intérêt majeur n'a été retenue ni déclarée pour la présente séance.

3 Dossiers thématiques

3.1 Evaluation des substances ou médicaments psychoactifs en vue de leur classement sur la liste des stupéfiants ou des psychotropes, ainsi que les conditions de prescription et de délivrance de tels médicaments

3.1.1 Évaluation du potentiel d'abus et de pharmacodépendance des composés NBOMe en vue de leur classement «générique» comme stupéfiants (Avis)

Alexandra BOUCHER représentante du Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) et d'Addictovigilance de Lyon intervient en audioconférence.

Alexandra BOUCHER rappelle que les NBOMe sont consommés pour leurs propriétés hallucinogènes. Le premier dérivé identifié en 2011 était le dérivé chloré (25C-NBOMe). Le dérivé iodé (25I-NBOME) a été identifié en 2012 et les premiers cas d'intoxications ont été décrits en 2013.
Une évaluation des risques au niveau européen du dérivé iodé a été effectuée en 2014. Elle a abouti à la décision de le soumettre à des mesures réglementaires au sein de l'Union européenne en septembre 2014, avec une présentation à la Commission des stupéfiants et psychotropes de l'ANSM en décembre 2014 (arrêté de classement du 29 septembre 2015). Les autres États membres ont également légiféré.
Parallèlement, une évaluation des risques au niveau international a abouti en mars 2015 à l'ajout de trois dérivés NBOMe (dérivé bromé, dérivé chloré et dérivé iodé) au tableau I de la Convention des Nations Unies de 1971 sur les psychotropes, en raison notamment d'un potentiel d'abus qui présente un risque grave pour la santé publique.

Parmi tous les NBOMe classés, neuf sont dits classiques, car dérivés directement de leur analogue 2C par ajout du radical 2-méthoxybenzyle (BOMe). Plusieurs dérivés diffèrent des uns des autres en raison de la nature du substituant R1 sur le cycle de la phénéthylamines en position 4. Globalement, la majorité de ces composés est bien de type phénéthylamine. Seuls deux s'en éloignent : le 5-APB-NBOMe et le RH-34.

Ces NBOMe sont majoritairement obtenus par Internet. Ils sont présentés souvent comme du LSD ou de la mescaline synthétique. Ils sont également présentés en tant que tels, avec toutefois un risque de confusion entre les différents dérivés NBOMe. Ils peuvent enfin être présentés comme étant d'autres substances psychoactives.

Les formes galéniques sont variées (buvard imprégné, poudre, liquide). Dans ces formes galéniques, le NBOMe est présent soit seul ou en association avec d'autres dérivés NBOMe (25C, 25D, 25I), soit associé à d'autres substances psychoactives (par exemple l'amphétamine).

Les voies d'administration rapportées sont principalement buccale, sublinguale ou nasale, la voie orale étant controversée sur les forums d'usagers.

En termes d'identification, on observe une prépondérance des dérivés iodés, bromés et chlorés. Leur usage semble peu fréquent par rapport à d'autres produits et notamment d'autres hallucinogènes. Toutefois, il existe probablement une sous-détection du fait d'un écueil analytique important : il n'existe pas de test de dépistage urinaire courant pour les NBOMe et il faut faire appel, pour la détection, à des techniques chromatographiques spécifiques (bibliothèques de spectres à jour) et très sensibles, car les concentrations urinaires ou sanguines sont très faibles, de l'ordre du ng/mL, voire inférieures.

Aucune utilisation industrielle ou médicale n'a été répertoriée pour ces dérivés NBOMe.

En termes de relation structure-activité, l'ajout du radical 2-méthoxybenzyle sur l'azote de la phénéthylamine augmente l'affinité, la puissance et la sélectivité envers les récepteurs sérotoninergiques de type 5-HT_{2A}. Les données *in vitro* et *in vivo* confirment leur caractère d'agonistes sérotoninergiques 5-HT_{2A}. Les données *in vitro* sont disponibles surtout pour les dérivés dits classiques. Des données ont été également retrouvées pour le RH-34. Ces composés sont décrits comme étant nettement plus puissants et plus affins que leurs analogues 2C respectifs et même que d'autres hallucinogènes. Il faut noter que d'autres agonistes 5-HT_{2A} ont été identifiés (avec N-substitution par un hydroxy- ou flurobenzyle et non plus méthoxybenzyle).

En termes de pharmacocinétique, les données sont empiriques ou préliminaires. Les premières données relatives au métabolisme montrent un métabolisme hépatique impliquant différentes isoformes de CYP450, suivies de réactions de conjugaison.

Elle indique ne pas avoir connaissance d'études relatives au potentiel d'abus et de dépendance de ces dérivés NBOMe.

Alexandra BOUCHER poursuit sa présentation par la partie toxicologie. Il n'existe pas d'étude de toxicologie chez l'Animal ni chez l'Homme. Chez l'Homme, les données d'exposition sont les cas décrits dans la littérature médicale, avec des données empiriques inquiétantes (intoxications sévères, décès). La toxicité intrinsèque semble supérieure à celle de la mescaline ou du LSD.

Le tableau sympathomimétique et sérotoninergique associe divers signes neuropsychiques, neurovégétatifs et musculaires. Un véritable syndrome sérotoninergique peut s'installer.

Outre les dérivés iodés, des cas ont été décrits et publiés avec les dérivés bromé, chloré et hydrogéné. Des témoignages avec d'autres NBOMe ont été recueillis sur les forums Internet.

Les doses usuelles décrites sont faibles (inférieures au mg), ce qui peut laisser craindre une marge étroite entre les effets recherchés et une véritable surdose.

Les dérivés iodés, bromés et chlorés représentent la majorité des signalements concernant des NBOMe, rapportés à l'Observatoire européen des drogues et toxicomanies (OEDT). En France, au niveau du dispositif SINTES (Système d'Identification National des Toxiques et Substances) de l'Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies (OFDT), six échantillons ont été analysés en 2013 et 2014. Dans quatre cas, des dérivés chlorés ont été identifiés. Dans trois cas, les échantillons avaient été vendus comme étant du LSD. Quatre échantillons étaient sous forme liquide et deux sous forme buvard. Le nombre de saisies douanières va crescendo, avec une variété des dérivés identifiés en augmentation également. Les données TREND signale qu'il n'existe pas de répartition géographique particulière des consommations, d'abord sur Toulouse et Bordeaux, puis à Marseille, Lille et Metz, sous des noms fantaisistes (Vortex, mescaline synthétique ou faux LSD) puis sous l'appellation « 25X-NBOMe » ou «gouttes pour le nez ».

Des cas ont été rapportés au réseau des Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP) à partir de 2013. Il est possible que le nombre d'expositions soit sous-estimé du fait de difficultés à les identifier ou de confusion avec des expositions au LSD.

L'outil « Notifications spontanées » rapporte une notification avec confirmation analytique et trois sans confirmation analytique.

Une alerte relative à la circulation de NBOMe en Belgique a été signalée dans le Nord-Pas-de-Calais. En région Rhône-Alpes, un patient pris en charge a décrit une consommation régulière.
L'enquête DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments et de Substances) fait état d'un décès indirect, dans un contexte d'accident de la voie publique en 2013, avec identification et quantification du dérivé chloré dans le sang.
L'enquête OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse) a rapporté deux cas en 2014 : une consommation par voie nasale occasionnelle dans un contexte d'abus et une consommation par voie nasale hebdomadaire, avec dépendance (souffrance à l'arrêt).

En conclusion, la majorité des composés ont une structure de base de type phénéthylamine avec une substitution sur l'azote par le radical 2-méthoxybenzyle, avec deux composés s'éloignant de cette structure. Il existe d'autres agonistes 5-HT_{2A} avec des substituants autres que le méthoxybenzyle.

Ces dérivés se diffusent rapidement depuis leur émergence sur le marché des drogues depuis 2012. Il existe peu de données d'épidémiologie, mais leur usage semble peu fréquent au regard d'autres produits et notamment d'autres hallucinogènes.

Des mesures réglementaires visant à réduire le risque sanitaire semblent nécessaires. Elle propose donc un classement générique des dérivés de type phénéthylamine N- substituée par un groupement benzyle quels que soient les radicaux présents sur ce dernier et du composé RH-34.

Mireille BECCHIO demande s'il existe une différence dans les signes cliniques par rapport aux autres hallucinogènes.

Alexandra BOUCHER répond que le tableau somatique semble plus marqué avec ces dérivés NBOMe qu'avec le LSD ou la mescaline pour lesquels les manifestations sympathomimétiques sont décrites comme plus modérées avec les autres hallucinogènes et les décès rapportés sont plutôt rattachés à des mises en danger en raison de troubles du comportement.

Laurent MICHEL demande s'il existe une différence sur les témoins à utiliser pour repérer ces formes de NBOMe en chromatographie et si ces témoins sont disponibles couramment.

Alexandra BOUCHER répond que tous les laboratoires ne sont pas dotés des étalons permettant d'identifier avec certitude ces NBOMe, ce qui peut poser souci chez des patients arrivant aux urgences.

Michel MALLARET demande combien de laboratoires en France seraient capables de détecter ce type de substances aujourd'hui.

Alexandra BOUCHER n'est pas en mesure d'avancer un chiffre précis, mais signale qu'une évolution est en cours. De plus en plus de laboratoires sont aujourd'hui en mesure d'identifier le dérivé iodé. Aujourd'hui, si le laboratoire d'un centre hospitalier n'est pas en mesure de détecter ces substances, il est toujours possible d'effectuer des prélèvements à titre conservatoire et de faire pratiquer la recherche dans un autre laboratoire.

Nathalie RICHARD observe que les laboratoires peuvent échanger les spectres de masse identifiés pour qu'ils soient entrés dans les bibliothèques. Il semble important de sensibiliser les laboratoires sur ces nouvelles substances.

Jean-Michel DELILE indique que le CEIP de Bordeaux a été le premier à découvrir des NBOMe chez des usagers. Il n'est pas certain que les termes « potentiel d'abus et de dépendance » soient adaptés à ce type de substance. En effet, ce qui fait leur dangerosité est moins leur potentiel de dépendance et d'abus que leur potentiel de toxicité directe.

Fabrice OLIVET ajoute qu'il semblerait que les usagers eux-mêmes soient attentifs aux effets néfastes de ce produit au regard de l'utilisation du LSD ou de la mescaline. Les risques seraient liés à la consommation de ces substances lorsqu'elles le sont comme du LSD.

Il signale que paradoxalement, pour une partie des consommateurs, ce qui est décrit comme un effet indésirable est justement recherché, à condition d'être alerté sur la nature exacte du produit. Il estime qu'il faudrait beaucoup plus s'interroger sur l'absence d'information dont les consommateurs sont victimes.

Michel MALLARET se déclare très sensible à l'importance de l'information et convaincu qu'il faut évaluer les risques des effets pervers des classements. Il souligne le fait que, lors des réunions des CEIP, certains hallucinogènes n'ayant pas d'effets toxiques manifestes et de dangerosité aussi importante ne sont pas proposés au classement. Il n'existe pas de classement systématique de toutes les substances. Le fait que les NBOMe soient plus dangereux en raison de leur toxicité, justifie qu'ils soient présentés à la Commission pour classement.

Fabrice OLIVET observe que le fait que les effets du LSD et de la mescaline, qui sont classés, soient recherchés dans l'utilisation de cette substance invalide ce raisonnement. Ces molécules, pour les consommateurs, sont celles qui apportent le plus d'intérêts et sont consommées depuis longtemps.

Marie BONNET demande si l'utilisation du buvard comporte des risques, en particulier lorsque celui-ci est avalé.

Alexandra BOUCHER répond que les buvards sont appliqués contre la muqueuse gingivale ou jugale. L'ingestion est controversée, certains consommateurs mentionnant le fait que l'effet escompté n'est pas obtenu avec la voie orale. Certains témoignages sont contradictoires, mais il n'est pas exclu qu'il y ait une confusion entre voie orale, voie buccale ou voie sublinguale.

Michel MALLARET observe qu'à l'inverse, il n'existe pas d'argument pour penser que la voie orale serait dangereuse.

Claude MAGNIN estime que ces informations sont utiles sur ces substances qui émergent. La diffusion par Internet rend de plus en plus illusoire le contrôle de leur diffusion. Dans une perspective de réduction des risques, il faut réfléchir à des recommandations aux usagers.

Michel MALLARET confirme que l'expérience démontre que prévention primaire et secondaire sont utiles.

Nathalie RICHARD rappelle que le rôle de l'ANSM est d'évaluer la substance et d'apporter un certain nombre de données concernant la toxicité et les effets. Ces données peuvent être utilisées par d'autres structures ayant pour objectif la réduction des risques, mais que ce n'est pas de son rôle.

Marie-Anne COURNÉ ajoute qu'un rapport sur les nouveaux produits de synthèse est en cours de rédaction par familles de substances. Ce document pourra être utilisé par les associations pour adapter leurs messages.

Par ailleurs, il existe aujourd'hui peu de données sur l'abus ou la dépendance des NBOME. Le 25I, le 25B et le 25C NBOMe ont fait l'objet d'une évaluation par le Comité d'expert de l'OMS, qui a abouti, par similarité

d'action avec les hallucinogènes, et sur la base des quelques cas rapportés, à une proposition d'inscription sur la liste des psychotropes au niveau international.

Laurent MICHEL demande si ce rapport est lié aux travaux de l'ARS Ile-de-France

Marie-Anne COURNÉ répond par la négative. L'idée est de reprendre toutes les informations présentées en Commissions et en Comité technique des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) pour parvenir à une vision générale, en France, sur ce qui peut circuler et ce qui est consommé.

Jean-Michel DELILE estime que le risque induit par la toxicité est le risque majeur. Un des objectifs de SINTES était de donner des informations aux autorités de santé et usagers eux-mêmes.

Fabrice OLIVET se dit frappé par le fait que les usagers ont recours à la même logique et aux mêmes références que celles de l'Agence et se réfèrent toujours au LSD ou à la kétamine. Il faut avoir en tête, lors de la diffusion d'informations de réduction des risques, que nombreux usagers sont victimes d'accidents liés à des consommations occasionnelles et opportunistes. Il ne lui semble pas que les usagers se soient réellement approprié SINTES pour en faire un outil d'information en temps réel.

Alexandra BOUCHER quitte la séance en audioconférence.

Une évaluatrice indique que le rapporteur propose un classement générique des dérivés de type phénéthylamine N- substituée par un groupement benzyle quels que soient les radicaux présents sur ce dernier, et du composé RH-34 qui a une structure légèrement différente. L'Agence propose un classement générique de la famille des phénéthylamines substituées ou de la famille des alpha-méthylphénéthylamine, puisque des identifications de substances ont été observées avec un groupe méthyl- en position alpha, avec sur le groupe amine une substitution par au moins un groupe benzyle substitué ou non et avec un cycle phényl substitué de quelque manière que ce soit.

Marie-Anne COURNÉ rappelle que le Comité d'expert de l'OMS a proposé le classement de trois substances. L'Agence avait déjà classé à la suite d'évaluation le 25I NBOMe par un arrêté de classement paru le 25 septembre 2015. Elle souhaite aller plus loin que les experts de l'OMS avec un classement générique de toute la famille des NBOMe. Elle ajoute qu'il existe une obligation de transposer en droit national les classements des 25B et 25C par l'OMS au plus tard le 8 novembre 2015.

Michel MALLARET observe que l'intérêt de cette proposition est d'éviter de classer les substances une par une, dans la mesure où ce radical NBOME méthoxybenzyle majore la potentialité hallucinogène et le risque sérotoninergique.

Luc de HARO observe qu'il n'existe pas d'outil thérapeutique efficace pour traiter le syndrome sérotoninergique. Il considère ainsi qu'il n'y a pas lieu de s'interroger sur ce classement qui est évident.

Michel MALLARET ajoute qu'il est assez rare qu'une seule substance induise un syndrome sérotoninergique.

Le Président met au vote le projet d'avis.

Considérant les recommandations du Comité d'experts de la pharmacodépendance de l'Organisation mondiale de la santé (OMS),
Vu les décisions de la 58ème session de la Commission des stupéfiants des Nations Unies de mars 2015 pour le 25B-NBOMe, le 25C-NBOMe et le 25I-NBOMe (avec prise d'effet au plus tard le 8 novembre 2015 au niveau national),
Considérant le risque grave pour la santé publique que présentent les composés NBOMe et leurs dérivés en raison de leur toxicité plus élevée que celles des autres hallucinogènes, de la marge qui semble étroite entre effets recherchés et effets toxiques, de leur diffusion rapide et compte-tenu de l'absence d'usage médical ou industriel identifié,
Vu l'article R. 5132-74 du Code de la santé publique,
La Commission des stupéfiants et psychotropes, après en avoir délibéré, rend, par 11 voix pour et 1 abstention[1], un avis favorable à l'inscription sur la liste des substances classées comme stupéfiant en France :

1) *d'un classement « générique » de la famille des NBOMe et de ses dérivés défini comme toute substance appartenant à la famille des phénéthylamines substituées ou à la famille des alpha-méthylphénéthylamines substituées :*
   - o *sur le groupe amine par au-moins un groupe benzyle substitué ou non sur le cycle phényl de quelque manière que ce soit*

   et

   o sur le cycle phényl de quelque manière que ce soit

   Notamment :
   - ***25B-NBOMe** ou 2C-B-NBOMe ou 2-(4-bromo-2,5-dimethoxyphenyl)-N-(2-methoxybenzyl)ethanamine ou 4-Bromo-2,5-diméthoxy-N-(2-méthoxybenzyl)phenéthylamine ;*
   - ***25C-NBOMe** ou 2C-C-NBOMe ou 2-(4-chloro-2,5-dimethoxyphenyl)-N-(2-methoxybenzyl)ethanamine ou 4-Chloro-2,5-diméthoxy-N-(2-méthoxybenzyl)phenéthylamine;*
   - ***25I-NBOMe** ou 2C-I-NBOMe ou 2-(4-iodo-2,5-dimethoxyphenyl)-N-(2-methoxybenzyl)ethanamine ou 4-Iodo-2,5-diméthoxy-N-(2-méthoxybenzyl) phénéthylamine ;*
   - ***25H-NBOMe** ou 2C-H-NBOMe ou 2-(2,5-dimethoxyphenyl)-N-(2-methoxybenzyl)ethanamine ou 2,5-diméthoxy-N-(2-méthoxybenzyl)phenéthylamine.*

2) *de la substance **RH-34** ou 3-[2-(2-methoxybenzylamino)ethyl]-1H-quinazoline-2,4-dione.*

Emilie NENOFF rappelle aux membres de la Commission qu'ils sont tenus à la confidentialité des débats et documents dont ils ont connaissance jusqu'à ce que les décisions de l'Agence soient prises, en veillant également aux secrets protégés par la loi et aux propos confidentiels.

3.2 Mesures générales visant à favoriser le bon usage, à réduire le détournement et l'abus de médicaments psychoactifs ou à prévenir, réduire les risques ou traiter les conséquences de l'utilisation de substances psychoactives non médicamenteuses

3.2.1 Modalités de mise à disposition de la naloxone administrée par voie nasale (Avis)

Nathalie RICHARD rappelle que ce sujet a été initié en 2008 et que la Commission des stupéfiants et psychotropes s'est positionnée en février 2015 en faveur d'une mise à disposition de la naloxone pour les usagers de drogues en prévention des overdoses aux opiacés. Depuis, un certain nombre d'évolutions sont survenues, avec la mise à disposition prochaine de naloxone par voie nasale dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte. Au terme de cette mise à disposition temporaire, l'Agence souhaite qu'une mise à disposition plus large soit permise, mais certaines contraintes règlementaires doivent être dépassées. La publication d'un arrêté concernant la naloxone est attendue dans les jours à venir. Il s'agit ce jour de demander à la Commission de se prononcer sur les modalités opérationnelles de la mise à disposition.

L'évaluatrice rappelle en premier lieu que la mise à disposition de la naloxone auprès d'usagers ou de tiers a fait l'objet d'un avis favorable de la Commission addiction de la Direction Générale de la Santé (DGS) du 26 novembre 2008 ainsi que de la Commission nationale des stupéfiants et psychotropes en janvier 2009. Entre

---

[1] 11 voix pour : Nicolas AUTHIER, Mireille BECCHIO, Marie BONNET, Luc de HARO, Jean-Michel DELILE, Claude MAGNIN, Michel MALLARET, Joëlle MICALLEF, Laurent MICHEL, Ahmed SALMI, Caroline VICTORRI-VIGNEAU
1 abstention : Fabrice OLIVET

2009 et 2014, des programmes de mise à disposition de la naloxone ont été mis en place en Europe. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a formulé ses recommandations en 2014. En février 2015, la Commission des stupéfiants et psychotropes a rendu l'avis suivant :

- *La voie nasale doit être envisagée pour l'administration de la naloxone par les usagers de drogues et les tiers.*
- *La voie injectable doit être retenue pour l'administration de naloxone afin de permettre une mise à disposition rapide de la naloxone auprès des usagers de drogue et des tiers.*
- *La mise à disposition de la naloxone pour les détenus à leur sortie de prison ainsi qu'auprès des usagers après un sevrage aux opiacés, est une priorité.*

Par ailleurs, considérant la mise en place d'un programme de distribution de la naloxone auprès d'usagers ou de tiers, la Commission, a souhaité que :

- *les usagers et leur entourage ainsi que les professionnels de santé soient formés à l'utilisation de la naloxone,*
- *le prix ne soit pas une limitation à l'accès de la naloxone.*

L'ANSM a rencontré plusieurs laboratoires pharmaceutiques pour des demandes d'ATU de cohorte pour une forme de naloxone prête à l'emploi, pouvant être utilisée en dehors des structures de soin, sans la présence de professionnels de santé.
En juin 2015, un laboratoire a déposé une demande d'ATU de cohorte pour Nalscue® solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose, avec une indication chez l'adulte et l'enfant dans le traitement d'urgence du surdosage aux opiacées connu ou suspecté se manifestant par une dépression respiratoire et dans l'attente d'une prise en charge par une structure d'urgence. Il est précisé dans l'indication que cette spécialité ne se substitue pas aux soins d'urgence dispensés par une structure médicale.
Concernant la posologie, une dose représente 1,8 mg, soit 0,9 mg dans chaque narine, soit deux pulvérisateurs, avec une deuxième dose identique trois à cinq minutes après, d'où les plaquettes de quatre pulvérisateurs.
Les événements indésirables rapportés avec cette forme par voie nasale lors d'études de pharmacocinétique sont principalement une dysgueusie et des céphalées, une paresthésie, une parosmie, une congestion nasale et une hypersécrétion du sinus paranasal.
En parallèle, l'Agence a déposé une demande d'exonération de la naloxone par voie nasale de la liste I des substances vénéneuses pour permettre une prescription médicale facultative (PMF). Dans la réglementation des ATU de cohorte, il est prévu une prescription obligatoire et une dispensation en pharmacie à usage intérieur (PUI).
La première partie d'évaluation du dossier est finalisée. Le résumé des caractéristiques du produit (RCP), la notice étiquetage et la notice aux patients ont été validés. L'Agence n'a pas identifié de problème majeur en termes de qualité pharmaceutique, pharmacocinétique et de sécurité.

Nathalie RICHARD ajoute que le laboratoire a donc pu commencer à produire les kits de Nalscue®.

L'évaluatrice ajoute qu'il reste à établir le protocole d'utilisation thérapeutique (PUT) entre l'Agence et le titulaire des droits d'exploitation du médicament, qui définit les modalités d'utilisation de la spécialité dans le cadre de l'ATU de cohorte.
Pour les modalités de dispensation, l'Agence souhaite autoriser les PUI même non autorisées à rétrocéder, les Centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA) y compris non rattachés à une PUI, et les centres de soins en établissements pénitentiaires.
Il faut maintenant mettre en place les modalités de formation du dispensateur/formateur, sous la responsabilité du laboratoire, après validation par l'Agence des outils pédagogiques. Les modalités de formation du patient et d'un tiers doivent être définies, ainsi que la notice « patients », la carte que le patient devra toujours avoir avec lui pour préciser sa participation à une ATU de cohorte, les modalités de suivi et les modalités de recueil des données.
Par ailleurs, le laboratoire devra transmettre à l'Agence une synthèse de sécurité périodique. Avant la mise à disposition prévue en janvier 2016, il est prévu de lancer une campagne d'information assez large auprès des CSAPA, des PUI, des addictologues, des médecins généralistes, du SAMU, des services d'urgence, des Centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour les usagers de drogues (CAARUD), de la Police, de la Gendarmerie, des pharmacies d'officine, des consommateurs, des associations d'usagers, des prisons, etc.

Nathalie RICHARD précise que cette réflexion est menée en parallèle avec le groupe T2RA et la DGS, notamment par rapport aux modalités de mise à disposition et au plan de formation qui sera établi.

L’évaluatrice indique que la notification officielle de l’ATU de cohorte est prévue en décembre 2015, avec le lancement de la campagne d’information. La mise à disposition de la naloxone voie nasale dans le cadre d’une ATU de cohorte est prévue fin janvier 2016.
Dans le cadre de cette ATU de cohorte, mais aussi en prévision d’une mise à disposition après cette ATU, il est demandé à la Commission :
« Sur les modalités de mise à disposition de la naloxone administrée par voie nasale :

- *Etes-vous favorables à la dispensation de la naloxone par voie nasale dans les structures qui ne comportent ni médecin ni pharmacien (CAARUD) ?*
- *Etes-vous favorables à une dispensation, à terme, par les pharmacies d’officine ? »*

Michel MALLARET estime que cette mise à disposition est un excellent vecteur de prévention primaire, mais aussi de prévention secondaire, car elle est un argument pour démontrer que l’abus d’opiacés est à risque.

Luc de HARO, en tant que médecin toxicologue, souligne qu’une boîte de quatre pulvérisateurs est absolument sans risque, même pour un enfant, si ce n’est quelques troubles digestifs. La distribution de ce produit ne poserait aucun problème pour les centres antipoison.

Fabrice OLIVET insiste pour que la diffusion de l’information en direction des usagers, public essentiel à viser, soit effectuée dans le cadre de la prévention de l’overdose en général. En effet, l’overdose est le principal dommage. Il souligne par ailleurs la question du rapport avec les forces de police, car la crainte de devoir rendre des comptes vis-à-vis de la police entre en compte dans le risque d’overdose aux opiacés. Par ailleurs, pour les détenus sortants de prison, l’un des risques principaux en termes de communication serait de les étiqueter comme étant toujours dans la dépendance : sortir de prison avec un kit de naloxone pourrait être considéré comme rester connecté à cet univers. La communication doit ainsi en tenir compte.

Michel MALLARET confirme qu’il est nécessaire d’informer correctement ces publics pour mettre en avant la dimension de la prévention.

Jean-Michel DELILE considère qu’au-delà de l’intérêt dans le traitement des overdoses et de la prévention secondaire des addictions, cette mise à disposition comporte également un enjeu intéressant pour les témoins qui portent secours à des usagers en détresse, qui sont souvent eux-mêmes des usagers. Proposer un dispositif permettant aux usagers d’être identifiés comme portant secours impacterait favorablement la représentation que les usagers peuvent avoir d’eux-mêmes.
Il sera par ailleurs décisif de développer ce dispositif au sein des CAARUD, car il est essentiel d’être en contact avec des usagers injecteurs et des usagers non-injecteurs qui connaissent des usagers injecteurs, afin que ces populations s’approprient ce dispositif. Beaucoup de CAARUD sont intégrés dans des ensembles associatifs qui gèrent des centres de soin, avec la présence de médecins et de pharmaciens.
Il estime important que l’information ne soit pas limitée au bon usage des nébulisateurs, et qu’une formation aux premiers secours soit également dispensée.
Il partage la position de Fabrice Olivet sur les sortants de prison, qui pourraient se sentir stigmatisés dans une dépendance à vie. Une grande partie des personnes sortant de prison n’est plus dépendante au sens physiologique du terme, ce qui la rend de ce fait encore plus vulnérable par rapport au risque d’intoxication. Il doit être possible de modifier ces représentations en démontrant que ces personnes éloignées du monde de la dépendance peuvent paradoxalement être plus vulnérables.

Fabrice OLIVET admet qu’il faut mettre l’accent sur les injecteurs, qui fréquentent les CAARUD, mais se dit par ailleurs très inquiet pour les populations qui ne fréquentent pas le système de soins et sont ainsi certainement les plus en danger, notamment du fait de la montée des overdoses par méthadone.

Marie-Anne COURNÉ apporte une précision sur le sujet des CAARUD. Dans le cadre d’une ATU de cohorte, un médicament ne peut être dispensé que par une PUI. Il faut donc parvenir à élargir ce dispositif aux CSAPA. Par ailleurs, les CAARUD ne peuvent pas délivrer de médicaments, ce qui poserait problème en cas de demande d’AMM. La naloxone, même sans prescription médicale, reste un médicament dans le monopole pharmaceutique. Il faudra lever ces difficultés pour parvenir à une mise à disposition en CAARUD.

Michel MALLARET encourage vivement cette démarche, afin que les CAARUD puissent avoir accès à ces dispositifs.

Mireille BECCHIO signale qu’il n’y a pas de médecin en permanence dans les CSAPA. La difficulté a pu être contournée, malgré l’absence de médecin dispensateur, pour la mise à la disposition des infirmières de la pilule du lendemain dans les lycées et collègues. Elle estime par ailleurs que les médecins généralistes isolés devraient également disposer de cet outil de prévention qui n’est pas dangereux.

Nathalie RICHARD confirme que la formation est un point très important.

Claude MAGNIN se satisfait de l'accélération du processus. Le succès de ce nouveau dispositif est directement lié à la capacité à le diffuser le plus largement possible, dans toutes les structures, y compris les CAARUD : il faut donc lever les obstacles réglementaires. Par ailleurs, il se déclare surpris que la formation soit confiée au laboratoire.
Dans les overdoses la méthadone pose plus de problème que l'héroïne dans les cas recensés par les enquêtes DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments et de Substances).

Tous ceux qui sont au contact de la prescription de méthadone devront être informés (CSAPA, médecins généralistes, urgentistes).
Il demande si les CSAPA pourront bénéficier d'une enveloppe budgétaire adéquate. Beaucoup de CSAPA sont aujourd'hui en difficulté et n'ont pas accès à toutes les molécules dont ils auraient besoin.
Il observe que ce nouveau dispositif créé une situation nouvelle dans le monde des consommateurs, où le bouche-à-oreille fonctionne très vite. Ces informations devraient circuler.

Joëlle MICALLEF souscrit à tous les propos précédents et se réjouit de ce passage à l'opérationnel. Elle signale que la méthadone reste un agoniste complet. Les régions PACA et Corse notamment sont en attente de ce produit et de son appropriation en termes d'utilisation et de gestion du tableau clinique post-utilisation par les professionnels de santé. Il importera, dans la formation, de donner les bons outils et le mode opératoire sur l'utilisation du produit et les actions à entreprendre en attendant les professionnels de santé.

Nathalie RICHARD signale que l'utilisation par l'usager de ce dispositif ne doit se faire qu'en ayant à l'esprit qu'un appel des secours et une prise en charge sont indispensables.

Fabrice OLIVET observe que la première crainte des usagers est de voir les forces de police arriver en même temps que les secours. Le message doit être clair sur ce sujet. Un bilan clair des applications de la réglementation doit être dressé. Il signale que la ville d'Amsterdam avait mis en place une communication sur la naloxone ciblée sur les usagers, en insistant sur le fait qu'appeler les secours n'impliquait pas de rendre des comptes à la justice.

Michel MALLARET demande si la piste de la naloxone administrée par voie injectable est abandonnée. Il demande si l'information évoquera bien le syndrome de sevrage opioïde, pouvant être suivi d'une nouvelle dépression respiratoire. Il déplore que, par manque de financement, le service public confie l'information au seul laboratoire. Il conviendrait que le Ministère de la Santé se préoccupe lui-même d'informer de façon intensive les usagers.

Nicolas AUTHIER estime que le terme « opiacés » aurait pu être remplacé par « opioïdes » dans l'indication, de façon à ce que la naloxone ne soit pas considérée comme étant le seul antidote de l'héroïne. Il considère que ce médicament devra être disponible dans tous les véhicules de pompiers, qui dépendent tous d'une PUI. Il importe enfin de déterminer qui paie afin que le système n'échoue pas. La DGS devra certainement financer la dotation des structures pour l'achat de ces médicaments.

Nathalie RICHARD indique que ce dernier sujet n'est pas la problématique de l'Agence. Il est vrai que la non-prise en compte de ce problème budgétaire pourrait mener à l'échec de la mise en place de ce système.

Luc de HARO signale que la méthadone a une demi-vie extrêmement longue, notamment chez les enfants. La naloxone ne traite donc pas l'overdose, mais permet d'attendre l'arrivée des secours sans complication. Il demande si le centre antipoison de l'Outremer est inclus dans le calendrier de cohorte.

Michel MALLARET le confirme.

Mireille BECCHIO, pour répondre aux inquiétudes de Fabrice Olivet, suggère de mettre l'accent sur la formation des policiers sur le sujet. Lorsqu'elle exerçait dans le Val-de-Marne, il lui est arrivé de voir les forces de l'ordre arriver en même temps que le SAMU.

L'évaluatrice confirme que la formation est de la responsabilité du laboratoire pharmaceutique. Tous les outils pédagogiques seront validés par l'Agence, qui pourra suggérer voire imposer certaines mentions. L'Agence a bien conscience qu'il faut expliquer les signes d'overdose, le risque du syndrome de sevrage, etc. Les étapes, dont l'appel des secours, sont résumées sur l'étiquetage, dans la notice « patient » et le RCP. La police et la gendarmerie seront sensibilisées à cette utilisation de la naloxone.

Michel MALLARET observe que l'important est que le Service public apporte sa participation en plus du laboratoire.

Nathalie RICHARD observe que, réglementairement, le laboratoire a une responsabilité par rapport aux documents diffusés, au suivi, etc. L'Agence validera tout ce qui sortira du laboratoire en termes de formation.

Mireille BECCHIO signale que, sur la pilule du lendemain, le laboratoire diffuse l'information comme bon lui semble.

La référente observe que, contrairement à la pilule du lendemain, il est question d'une situation temporaire, en amont de l'AMM, pour un produit mis à disposition de façon exceptionnelle. L'Agence a la responsabilité de valider tous les documents et le laboratoire a l'interdiction de diffuser quelque information de quelque nature que ce soit sans validation par l'Agence. L'objectif à terme est d'obtenir une AMM, avec une diffusion qui s'affranchira des contraintes liées à l'ATU. D'une façon générale, les laboratoires ont tout intérêt à ce que la mise à disposition dans le cadre de l'ATU respecte strictement le cadre réglementaire de façon à ne pas pénaliser une demande d'AMM ultérieure.

Mireille BECCHIO demande si le laboratoire assurera également la formation aux premiers secours.

La référente indique que l'Agence conseillera que soit organisée une formation aux premiers secours.

Marie BONNET revient sur le point éthique avancé à différentes reprises sur la « rencontre » des forces de police et des actes soignants. Le sujet est délicat, car chacun doit être dans son rôle, mais à plusieurs reprises des situations de difficultés d'accès à la situation pour les personnels soignants du fait des moyens mis en place par les forces de police ont été remontées, notamment en situation de centre de soins pénitentiaire où les gardiens de prison pouvaient faire obstacle ou lorsque les personnes étaient sous entrave physique, ce qui complique l'action des soignants. Il importe de définir un cadrage bien précis pour éviter des complications dommageables au patient *in fine*.

Claude MAGNIN suggère que figure dans le compte rendu de la présente séance la note de présentation.

Emilie NENOFF indique que cela n'est pas possible, un compte rendu ne reprenant que les propos tenus en séance.

Jean-Michel DELILE observe qu'il est important de mobiliser les professionnels des CSAPA et des CAARUD. La Fédération Addiction a organisé à Paris début octobre une journée d'information consacrée à la naloxone en collaboration avec l'association nationale des ELSA, l'APSEP, ASUD, Psychoactif, etc. Chacun a pu constater, grâce aux divers échanges, notamment européens, une véritable mobilisation du secteur. Il serait intéressant d'articuler l'action de l'ANSM avec celle de ces associations.

Fabrice OLIVET quitte la séance.

Considérant le besoin de santé publique de mettre à disposition des usagers de drogues de la naloxone pour le traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes potentiellement mortels,
Considérant la facilité d'administration d'une forme nasale en dehors d'une structure de soins et en l'absence de professionnel de santé,
Considérant, le très faible risque lié à l'administration de la naloxone par voie nasale avec un dispositif adapté en dehors d'une structure de soins ou en l'absence de professionnel de santé et dans l'attente d'une prise en charge par les structures d'urgence,
Considérant les bénéfices attendus grâce à la diffusion large de tels dispositifs auprès des usagers de drogues et des témoins potentiels de surdosages aux opioïdes, Vu l'avis n°2015-06 du 12 février 2015 de la Commission des stupéfiants et psychotropes relatif à l'administration de la naloxone par les usagers de drogues et les tiers par voie nasale,
La Commission des stupéfiants et psychotropes, après en avoir délibéré, rend, à l'unanimité[2], un avis favorable à la dispensation de la naloxone par voie nasale dans les structures qui ne disposent ni de médecin ni de pharmacien (CAARUD).

[2] 11 voix pour : Nicolas AUTHIER, Mireille BECCHIO, Marie BONNET, Luc de HARO, Jean-Michel DELILE, Claude MAGNIN, Michel MALLARET, Joëlle MICALLEF, Laurent MICHEL, Ahmed SALMI et Caroline VICTORRI-VIGNEAU

Considérant le besoin de santé publique de mettre à disposition des usagers de drogues une forme de naloxone d'administration facile pour le traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes potentiellement mortels, en dehors d'une structure de soins ou en l'absence de professionnel de santé et dans l'attente d'une prise en charge par les structures d'urgence,
Considérant les bénéfices attendus grâce à la diffusion large de telles formes auprès des usagers de drogues et des témoins potentiels de surdosages aux opioïdes,
Considérant le rôle essentiel des pharmaciens d'officine dans la réduction des risques auprès des usagers de drogues et en particulier dans le programme d'échange des seringues,
Vu les avis n°2015-05 à 08 du 12 février 2015 de la Commission des stupéfiants et psychotropes relatifs à la naloxone,

La Commission des stupéfiants et psychotropes, après en avoir délibéré, rend, à l'unanimité[3], un avis favorable à la dispensation de la naloxone par les pharmacies d'officine.

4 Point d'actualité (Information)

Fabrice OLIVET rejoint la séance.

Intoxications pédiatriques au cannabis : investigation d'un signal

Le Docteur Maryse LAPEYRE-MESTRE, responsable du Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) et d'Addictovigilance de Toulouse, intervient en visioconférence.

Maryse LAPEYRE-MESTRE indique que l'Agence régionale de santé (ARS) Midi-Pyrénées a été saisie au mois de novembre 2014 par les urgentistes de pédiatrie du Centre hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse qui avaient observé une augmentation du nombre d'enfants hospitalisés au cours de l'année 2014 après avoir ingéré du cannabis, avec une gravité inhabituelle, notamment des états de coma justifiant une surveillance en réanimation pédiatrique.

Au cours de la même période, plusieurs cas similaires ont été rapportés par les CEIP. Ainsi, lors d'une réunion du Comité technique des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP), il a été décidé de dresser un point afin de répondre à un certain nombre de questions :

- Y a-t-il réellement une augmentation du nombre des expositions pédiatriques accidentelles au cannabis au cours des cinq dernières années ?
- Si oui, existe-t-il un profil pédiatrique particulièrement concerné ?
- Si oui, existe-t-il une disparité régionale ?
- Quelles étaient les conditions de cette exposition ?
- Y avait-il une augmentation de la gravité de ces intoxications ?

En janvier 2015, le CEIP de Toulouse a confirmé que ce signal d'augmentation était objectivable au niveau du CHU de Toulouse. Une augmentation marquée du nombre de cas d'enfants exposés au cannabis a été mise en évidence au cours de l'année 2014 par rapport aux années précédentes. Quelques données nationales issues du réseau des CEIP suggéraient également une augmentation de ces cas. Un point a donc été établi sur l'ensemble des données disponibles du réseau des CEIP.

L'analyse s'est focalisée sur la période 2010-2014, sur des enfants de moins de 10 ans :

Les CEIP ont été sollicités pour transmettre toutes les notifications relatives aux expositions pédiatriques qu'ils ont reçues (y compris celles éventuellement transmises par les centres anti-poison). Il a été demandé aux centres d'effectuer lorsque cela était possible des requêtes sur la base des données du PMSI (Programme médicalisé des systèmes d'information) de leur CHU d'implantation et de vérifier auprès des laboratoires d'analyses toxicologiques s'il y avait eu une augmentation du nombre des résultats positifs et du nombre de demandes de recherches de cannabis chez l'enfant.

Cette information a été complétée par une requête sur la base PMSI nationale, réalisée par le Département d'information médicale de l'Assistance publique des hôpitaux de Marseille. Les codes de la classification internationale des maladies déjà utilisés et validés sur la requête au CHU de Toulouse ont été utilisés. Ces hospitalisations pédiatriques ont ensuite été déclinées par année et par région, en tenant compte de la population pédiatrique.

---
[3] 11 voix pour : Nicolas AUTHIER, Mireille BECCHIO, Marie BONNET, Luc de HARO, Jean-Michel DELILE, Claude MAGNIN, Michel MALLARET, Joëlle MICALLEF, Laurent MICHEL, Ahmed SALMI et Caroline VICTORRI-VIGNEAU

En combinant les différentes sources (notifications spontanées, requêtes auprès de la base de données du PMSI, requêtes auprès des laboratoires de toxicologie), 140 notifications ont été rapportées entre 2010 et 2014, dont 120 concernaient des enfants de moins de deux ans. Des éléments cliniques informatifs étaient fournis pour 128 enfants. 120 avaient été hospitalisés pour une durée de 24 heures ou plus. Pour 84 enfants, la recherche de toxiques dans les urines était positive. Pour 16 enfants, une évaluation toxicologique quantitative avait été effectuée, avec recherche et quantification du THC et de ses métabolites dans le sang ou dans les urines. Neuf cas ont été définis comme « graves », c'est-à-dire en raison d'une hospitalisation en service de réanimation pédiatrique suggérant une mise en jeu du pronostic vital. Aucun décès n'a été observé. 59 des 140 cas ont été rapportés en 2014.

Les principaux signes cliniques rapportés sont les troubles de la conscience, les troubles cardiaques avec tachy- ou bradycardie et les troubles respiratoires avec tachy- ou bradypnée. Des cas de convulsions ont été rapportés. Les 9 cas graves combinaient les états de coma, des troubles du système cardio-vasculaire et des troubles convulsifs. Huit des 9 cas graves sont survenus en 2014.

Dans les 16 cas avec un dosage quantitatif dans les urines ou dans le sang, les concentrations plasmatiques de THC pouvaient atteindre un niveau relativement élevé, quasiment au même niveau que celui retrouvé chez des consommateurs réguliers chroniques adultes.

Concernant les données nationales issues du PMSI, 247 hospitalisations d'enfants de moins de 10 ans ont été observées en 2014, soit près de trois fois plus qu'en 2012 (81). Le nombre de cas le plus important est en Ile-de-France, suivie des régions PACA, Rhône-Alpes et Languedoc-Roussillon, mais doit tenir compte de la taille de la population des enfants de ces régions.

Pour ces hospitalisations, le profil est sensiblement le même que pour les notifications issues du réseau des CEIP. L'augmentation des hospitalisations concerne surtout les nourrissons de moins de deux ans. En rapportant le nombre d'hospitalisations à la population infantile dans les régions, on observe une augmentation assez massive en Languedoc-Roussillon, PACA, Midi-Pyrénées et Rhône-Alpes. Dans d'autres régions, la très forte augmentation repose sur un très faible nombre de cas (Picardie ou Basse-Normandie) et doit être analysée avec précautions. L'effet général est observable de façon nationale, et ciblé sur certaines régions. Par ailleurs, les régions dans lesquelles l'augmentation du nombre de cas a été observée sont quasiment superposables aux régions de plus forte prévalence de consommation régulière de cannabis chez les jeunes de 17 ans (ESCAPAD 2014).

De nombreuses publications, notamment issues des urgences pédiatriques, montrent une augmentation récente. Ces données ne traitent pas encore l'année 2014. La plupart des données de la littérature, en France ou à l'international, pour les intoxications chez l'enfant de moins de deux ans, font référence à une ingestion accidentelle due à une négligence de l'environnement familial et à l'ignorance de la dangerosité du produit pour les tout-petits.

- Y a-t-il réellement une augmentation du nombre des expositions pédiatriques accidentelle au cannabis au cours des cinq dernières années ?

La réponse est positive, comme le démontrent les données d'addictovigilance, bien que les données de toxicovigilance n'aient pas été forcément objectivées (les données des CAP transmises aux CEIP ne sont pas exhaustives). L'analyse des hospitalisations est sans ambiguïté. Cette augmentation a débuté en 2013, s'est accentuée en 2014, et persiste en 2015. Elle est pratiquement parallèle à la progression de la consommation de cannabis en population générale française.

- Existe-t-il un profil pédiatrique particulièrement concerné ?

Il s'agit de la population des nourrissons de 0 à 2 ans, sans différence de sexe, dans un environnement familial de fumeurs de cannabis.

- Existe-t-il une disparité régionale ?

Il existe une disparité régionale à la fois quantitative et en termes d'évolution. Ce sont principalement les régions du sud de la France, surtout le Languedoc-Roussillon, où une prévalence d'usage élevée a par ailleurs été constatée. En Languedoc-Roussillon, le taux d'hospitalisation a été multiplié par trois en cinq ans.

- Quelles étaient les conditions de cette exposition ?

Il s'agit en général d'une ingestion accidentelle de fragments de résine dans un contexte familial de jeunes parents consommateurs. Une requête plus large dans le PMSI sur les hospitalisations pour intoxication avec d'autres produits psychoactifs n'a pas permis d'observer la même tendance avec les autres substances psychoactives.

- Y avait-il une augmentation de la gravité de ces intoxications ?

Il est difficile de se prononcer, car la plupart des cas graves ont été observés en 2014. Il faut toutefois souligner que ces cas ont eu une évolution favorable, les enfants ayant été conduits à l'hôpital très rapidement par leurs parents.

Maryse LAPEYRE-MESTRE ajoute que le CEIP de Toulouse, les pharmaco-toxicologues, le Département d'information médicale (DIM) et les urgences pédiatriques du CHU de Toulouse ont contribué à ce rapport. L'ARS Midi-Pyrénées a également apporté son aide, ainsi que l'ensemble du réseau des CEIP et l'Assistance publique-Hôpitaux de Marseille.

Michel MALLARET souligne l'importance de la présence du réseau des CEIP dans les CHU, ce qui a permis d'accéder facilement aux données du PMSI pour confirmer ce signal d'alerte.

Nathalie RICHARD précise qu'à la suite de la présentation de cette enquête au Comité technique des CEIP en septembre, l'Agence a initié la procédure « Alerte Drogues » qui fait appel à l'ensemble des institutions concernées (ANSM, DGS, InVS, l'Observatoire français des drogues et toxicomanies et la Mission Interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives). Cette alerte est pilotée par la Direction des Urgences sanitaires de la Direction générale de la santé. A la suite d'une conférence avec l'ensemble des parties prenantes, et après un débat en réunion de sécurité sanitaire avec l'ensemble des institutions, la diffusion d'une information vers les professionnels de santé et sur le site l'Agence a été proposée. Elle est en passe d'être finalisée, et sera mise en ligne en début de semaine suivante. L'InVS a été informée.

Luc de HARO observe que beaucoup de ces données proviennent des centres antipoison (CAP), qui transmettent les informations aux CEIP. L'alerte a été lancée par les CAP dès 2008 sur ce phénomène catastrophique. A l'époque, le CAP de Marseille recensait une dizaine de cas par an. Il en a recensé 40 en 2013 et en avait déjà recensé 40 à la fin de l'été 2015. Au niveau national, les données peuvent être alarmantes. Pour donner une vision globale, il faut que les données des CAP soient analysées. Il a le sentiment que les cas graves sont de plus en plus nombreux. En outre, les cas anodins échappent au dosage en hôpital. Le CAP de Marseille collige les informations et les transmet au CEIP. Pour lui, il importe que les CEIP aient accès à l'ensemble des données des centres antipoison pour avoir une vision très complète.

Michel MALLARET partage ce point de vue. Les hôpitaux seront informés. Il lui semble qu'il faudrait aller plus loin, avec des relais dans d'autres administrations et d'autres sphères de communication.

Nathalie RICHARD observe que les données ne sont pas exhaustives et que toutes les données des CAP ne sont pas incluses dans cette enquête. L'Agence en est bien consciente et tente de recueillir des données complémentaires en provenance des CAP. Les données disponibles permettent néanmoins d'observer une augmentation exponentielle du nombre de cas d'une année sur l'autre, ce qui justifie que l'Agence ait souhaité ne pas attendre de disposer des données exhaustives pour informer, d'autant que le contenu du message à diffuser est très simple et que le phénomène d'ingestion par les enfants reste peu connu.

Luc de HARO souhaite savoir s'il est prévu de demander un rapport de toxicovigilance et indique que l'équipe de Marseille se tient prête pour l'établissement d'un tel rapport si l'ANSM lui en formulait la demande.

Mireille BECCHIO se déclare frappée par ces informations concernant des enfants de moins de 2 ans. Elle demande si le fait de fumer en quantité dans une pièce peut provoquer des intoxications.

Michel MALLARET observe que le principal problème est l'ingestion de fragments de résine de cannabis. L'augmentation de la teneur en THC dans la résine a pu éventuellement jouer un rôle, au-delà de l'augmentation de la consommation dans la population concernée.

Jean-Michel DELILE n'avait pas mesuré pareil développement au cours des dernières années. Le besoin d'information des professionnels est réel sur ce sujet. Il rappelle que durant plusieurs années, le cannabis a fait l'objet d'une attention particulière quant au risque d'abus et de dépendance, en négligeant les intoxications possibles. Il observe par ailleurs que les risques sont également sous-identifiés par les consommateurs eux-mêmes. L'enjeu d'information est réel. L'augmentation récente des intoxications est sans doute liée en partie à l'augmentation de la teneur en THC, mais cette teneur n'a pas « bondi » entre 2013 et 2014 : d'autres éléments doivent également être pris en compte, notamment la diffusion des usages et la banalisation du produit. Il fait en ce sens état de deux épisodes où l'administration n'était pas accidentelle, démontrant une méconnaissance totale des risques.

Michel MALLARET observe que ces deux derniers cas signalés par Jean-Michel Delile sont des enfants chimiquement battus, qu'il importe de mettre en évidence et de faire notifier.

Fabrice OLIVET ne considère pas que le niveau d'usage ait soudainement augmenté en 2014. Il est en outre question d'une ingestion de résine de cannabis dans la plupart des cas, alors que le taux de THC est élevé plutôt dans l'herbe.
Il estime par ailleurs que les cas cités par Jean-Michel Delile relèvent de la maltraitance.
Quant à l'information des consommateurs, elle est essentielle. Néanmoins, le fait que les produits soient illicites empêche les consommateurs d'identifier le danger. Cela est possible désormais sur la méthadone. Les « cannabinophiles » sont souvent dans une idée de la neutralité de leur produit, en comparaison des drogues dures.

Michel MALLARET demande si les intoxications au cannabis ont augmenté au cours des deux dernières années.

Maryse LAPEYRE-MESTRE répond que les urgentistes sont sensibilisés à ce sujet depuis les premières publications parues en 2010. Le codage du PMSI n'a pas changé. Au CHU de Toulouse, la corrélation entre codage du PMSI et dosage correspond à 95 % sur les années 2010 à 2014. Il ne s'agit donc pas simplement d'un meilleur codage ou d'une meilleure identification.

Marie BONNET demande s'il serait possible de transmettre l'alerte au réseau des centres de protection maternelle et infantile (PMI), aux Directrices de crèches et aux maternités. Elle suggère également une conférence scientifique à la Société française de pédiatrie.

Laurent MICHEL demande si le taux de THC a pu être incriminé.

Maryse LAPEYRE-MESTRE répond que les taux de THC ont été mesurés dans les liquides biologiques des enfants. S'agissant des échantillons ingérés par les enfants, la récupération du matériel d'ingestion a toujours été difficile, les parents niant être responsables. Les taux de THC étaient élevés du fait de l'absorption par voie digestive, extrêmement rapide, qui conduit à des taux sanguins très élevés chez le tout-petit.

Fabrice OLIVET observe qu'il est difficile de savoir si la concentration élevée est due à la quantité ingérée ou au taux de THC initial dans la substance.

Michel MALLARET félicite l'Agence pour sa communication future et l'information à venir des hôpitaux. Il considère que, sur ce sujet certes sensible, il faudra aller plus loin et ne pas se montrer frileux, car cette prévention de complications très graves est importante. D'autres doivent s'en emparer.

Mireille BECCHIO suggère de faire passer par la même occasion le même message sur l'alcool et les fonds de verre bus par les petits lors de fêtes.

Laurent MICHEL quitte la séance.

Maryse LAPEYRE-MESTRE ajoute que le message pourrait consister à rappeler qu'en présence de tout-petits, il est dangereux de laisser à leur portée de l'alcool, du cannabis, mais aussi du tabac, une intoxication nicotinique pouvant être mortelle chez les tout-petits.

Nathalie RICHARD observe que le message que l'Agence devait porter a été longuement discuté. Pour l'heure, l'Agence a pris l'option de cibler sa communication sur les intoxications pédiatriques au cannabis.

Luc de HARO observe que les mégots de cigarettes sucés par des enfants restent plus rares que l'ingestion de résine de cannabis, car les mégots ont un goût amer. De la même façon, le goût de l'alcool peut créer un frein. Il lui semble préférable de cibler le message sur le risque d'intoxication au cannabis plutôt que de risquer de le noyer dans une communication plus large.

Jean-Michel DELILE considère également qu'il est nécessaire d'en rester à une information claire et simple. La majorité de ces intoxications étant accidentelles, l'information peut avoir un effet préventif très important. Cette information pourrait en outre permettre à un certain nombre de parturientes et de jeunes pères à prendre conscience des dangers du cannabis consommé pendant la grossesse et après.

Fabrice OLIVET observe qu'une information qui intégrerait les produits légaux aurait l'avantage de « déstigmatiser » le message. Il signale que, de manière contradictoire, sur les produits légaux, le message

d’avertissement figure sur l’emballage. Les parents peuvent y être sensibles. Les consommateurs de cannabis n’ont en revanche pas conscience des dangers du cannabis.

Nathalie RICHARD observe qu’il n’est pas question de produits licites ou illicites, mais de produits dangereux. Il s’agit de diffuser un message de santé publique.

Fabrice OLIVET signale que, dans l’esprit des consommateurs, le message des pouvoirs publics peut être compris comme une stigmatisation de la substance.

Nathalie RICHARD insiste sur le rôle des associations pour relayer cette information qui ne vise pas à stigmatiser les consommateurs, mais à assurer la sécurité des enfants.

Joëlle MICALLEF insiste sur le niveau de preuve considérable dans ce dossier. On atteint d’autant mieux la cible qu’on reste dans des données précises, factuelles, consolidées sur plusieurs années. Les avis convergent pour un signal non stigmatisant de prévention. Ce travail doit beaucoup à la collaboration étroite et réactive dans certains territoires entre CEIP et CAP. Une telle proximité est souhaitable partout. Elle souscrit totalement à la proposition du CAP de Marseille de remonter les données de toxicovigilance sur le cannabis. Il lui semble important d’avoir une vision globale. Par ailleurs, il sera intéressant de mesurer l’impact de la démarche d’information qui sera entreprise, en s’appuyant sur des données consolidées globalement.

Michel MALLARET observe qu’il faut que le message soit suffisamment fort pour être entendu par tous.

Claude MAGNIN demande si la prévalence en Languedoc-Roussillon et PACA est à rapporter à un nombre de consommateurs particulièrement élevé ou à des comportements rendant moins attentifs aux risques.

Caroline VICTORRI-VIGNEAU quitte la séance.

Luc de HARO n’est pas en mesure d’apporter une réponse à cette question.

Michel MALLARET observe que les données sur la consommation des jeunes de 17 ans sont, dans ces régions, parallèles avec le nombre d’intoxications pédiatriques.

Maryse LAPEYRE-MESTRE indique que les données du baromètre santé 2014 n’ont pas encore été déclinées par région. Il est probable que les données soient cohérentes avec ce constat. Elle signale que 0 à 1 cas d’hospitalisation a été recensé dans les DOM.

Fabrice OLIVET suggère d’analyser les données des pays étrangers, notamment aux Pays-Bas où l’offre de résine de cannabis est très importante. S’agissant d’une éventuelle différence nord/sud sur le territoire français, il signale que la prévalence du THC sous forme de résine de cannabis est plus importante au sud de la France, le nord de la France étant plus souvent fourni en herbe en provenance des Pays-Bas.

Michel MALLARET estime qu’il pourrait être intéressant d’adapter le message national, s’il est insuffisamment audible, avec des focus sur les régions dans lesquels les intoxications pédiatriques au cannabis ont été les plus nombreuses.

Nathalie RICHARD estime que l’information serait audible au niveau national.

Michel MALLARET propose toutefois d’envisager des actions régionales plus fortes pour sensibiliser davantage au vu des résultats.

Maryse LAPEYRE-MESTRE rappelle que l’alerte provient de l’ARS Midi-Pyrénées.

5 Questions diverses

Emilie NENOFF invite les membres de la Commission à actualiser leurs déclarations et à s’assurer qu’elles ne comportent pas de doublons. Elle rappelle que ceux-ci n’ont pas le droit d’être investigateurs principaux pendant leur mandat.

En l’absence de questions diverses, le Président clôt la séance à 13h00.